尿酸排泄及其相关转运蛋白在高尿酸血症中的研究进展

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0747

辛家东，周嘉宝，吴志远，张栩铭，高建东*

基金项目：国家自然科学基金（81874437）；国家青年科学基金（81904126）；上海市科委项目（20Y21901800）

上海中医药大学附属曙光医院肾病科，上海中医药大学中医肾病研究所，肝肾疾病病证教育部重点实验室，上海市中医临床重点实验室（20DZ2272200)（上海，201203）
*通信作者：高建东，教授，博士生导师；E-mail：jiandong.gao@shutcm.edu.cn

【摘要】 高尿酸血症是人体内尿酸盐的生成和排泄的稳态失调从而导致血尿酸升高超过正常范围的一类异质性疾病。人体内的尿酸盐主要在肝脏中生成，肾脏是尿酸盐排泄的主要器官，其次是肠道。在肾脏中，尿酸盐会先经过肾小球的滤过，随后在近端小管中发生一系列复杂的重吸收和分泌机制，进而实现尿酸盐的动态平衡过程。为了识别肾脏、肠道以及肝脏对尿酸盐的转运机制，人们对许多与尿酸盐相关的基因进行了大量的研究，显著的扩展了人类对于尿酸盐转运蛋白的认识，研究发现三个常见基因 ABCG2, SLC2A9 和 SLC22A12 对人体血清尿酸的水平具有最大程度的影响(～5%),其他一些尿酸盐相关的转运蛋白基因如 SLC16A9, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLC22A9, SLC22A11, SLC22A13 和 ABCC4 等也对尿酸盐水平的调节起着至关重要的作用。因此全基因组关联研究(GWAS)表明尿酸转运蛋白在调节血清尿酸浓度的过程中起到核心作用，能够维持尿酸微环境的稳态。该文将对目前已发现的与高尿酸血症发生、发展相关的尿酸转运蛋白进行综述，为今后的临床治疗提供理论与数据支撑。

【关键词】 高尿酸血症；尿酸转运蛋白；蛋白/基因表达；研究进展

Advances in the study of uric acid excretion and its related transporters in hyperuricemia

Jiadong Xin, Jiabao Zhou, Zhiyuan Wu, Xuming Zhang, Jiandong Gao*
Department of Nephrology, Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; TCM Institute of Kidney Disease, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine; Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education;Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine (20DZ2272200); (Shanghai 201203), China
**Corresponding author：GAO Jiandong，Professor，Doctoral supervisor，E-mail：jiandong.gao@shutcm.edu.cn*

【Abstract】 Hyperuricemia is a heterogeneous disease caused by dysregulation of the homeostasis of urate production and excretion, which leads to the elevation of blood uric acid beyond the normal range. Urate is mainly produced in the liver, and the kidney is the main organ for excretion of urate, followed by the intestine. In the kidney, urate is first filtered through the glomerulus, followed by a series of complex mechanisms of reabsorption and secretion in the proximal tubules to achieve a dynamic equilibrium process of urate. Many uricate-related genomes have been studied in order to identify uricate-transporter mechanisms in the kidney, intestine, and liver, significantly expanding our understanding of uricate-transporter. It was found that three common genes ABCG2, SLC2A9 and SLC22A12 had the greatest influence (~ 5%) on serum uric acid level in human. Other uricate-related transporter genes, such as SLC16A9, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLC22A9, SLC22A11, SLC22A13 and ABCC4 also play a crucial role in the regulation of urate levels. Therefore, genome-wide association studies (GWAS) showed that uric acid transporter plays a central role in the regulation of serum uric acid concentration and can maintain the homeostasis of uric acid microenvironment. This article will review the urate transporters that have been found to be related to the occurrence and development of hyperuricemia, so as to provide theoretical and data support for future clinical treatment.

【Keyword】 Hyperuricemia; Uric acid transporter; Protein/gene expression; Review

尿酸是人体中重要的亲水性强抗氧化剂，对于人体微环境稳态的调节具有着重要的作用。其作为人体嘌呤代谢的天然产物，约 2/3 源自内源性因素（通常是 DNA 和 RNA），剩余的 1/3 由摄入嘌呤含量丰富的食物所造成[1]。然而由于人体内尿酸盐氧化酶的进化缺失，人类无法将尿酸进一步分解代谢成水溶性更高的尿囊素[2]，因此人类的血清尿酸水平比其

他的哺乳动物高 5-6 倍 。这也导致了当尿酸合成过多和（或）尿酸分泌出现异常时，人类容易出现痛风、肾结石和高血压等症状。目前临床中普遍认为血清尿酸(SU)水平大于 6.0mg/dL (357μmol/L) 的女性以及血尿酸水平超过 7.0mg/dL(416 μmol/L)的男性即患有高尿酸血症 (HUA) [3]。与既往相比，HUA 的患病率明显上升。在美国，高尿酸血症患者的人数估计为 4720 万(20%),其中 2790 万人(11.9%)患有严重的高尿酸血症,男性的患病率(20.2%)是女性(4.2%)的 5 倍左右[4]，但许多国家对 HUA 的管理不甚理想，只有 1/3 至 1/2 的患者接受降尿酸治疗，这也促使了 HUA 成为医学界研究的热点[5]。当人体长期处于高尿酸的水平下，会导致尿酸盐结晶的沉积，引发炎症并引起周围组织的损伤，这便是痛风的病理[6]除此之外，有研究表明 HUA 还与肾脏疾病、高血压、心血管疾病等有着密切的关系[7]。这些疾病的背后都存在着尿酸盐产生和排泄之间的稳态失调。高尿酸血症产生的原因无非概括为尿酸生成过多和（或）排泄减少两大因素，而排泄不足是占据高尿酸血症发生的主导，其中肾脏排泄占据尿酸盐排泄的 70%，剩余的 30%则由肾外器官负责[8]。多项全基因组关联研究(GWAS)表明，高尿酸血症的发病与尿酸转运蛋白编码基因的多态性联系密切，并将这些分子主要分为尿酸重吸收转运蛋白如葡萄糖转运蛋白 9(GLUT9)和尿酸盐转运蛋白 1(URAT1)；尿酸分泌转运蛋白如有机阴离子转运体 1 和 3（OAT1、OAT3）、ATP 结合转运蛋白 G2(ABCG2)、钠依赖性磷酸转运蛋白 1 与 4(NPT1、NPT4)及多药耐药蛋白 4（MRP4）等[9]。本文将对负责尿酸盐排泄的主要贡献器官中的相关尿酸盐转运蛋白进行展开叙述。

1　存在肾脏中的尿酸盐转运蛋白

作为人体重要的尿酸盐排泄器官，肾脏中的大部分尿酸盐的转运发生在近端小管中，其中约有 90%被肾小球过滤的尿酸盐会被重新吸收到血液中，剩下的 10%则会被排出体外[10]。该过程是尿酸盐的重吸收和分泌动态平衡的结果，尿酸盐重吸收的效率受到尿酸盐重吸收转运蛋白的影响，而尿酸盐分泌的效率也相当程度上被尿酸盐重吸收转运蛋白所控制着[11]。因此对肾脏中的尿酸盐转运蛋白的研究也变得尤其重要，其对于高尿酸血症的病理研究具有着重要的意义，也扩宽了临床治疗高尿酸血症的思路与方法。

1.1　肾脏中尿酸重吸收转运蛋白

1.1.1　URAT1

2002 年 Enomoto 等人首次发现大量 URAT1 在肾皮质近曲小管上皮细胞管腔膜侧表达[12]，并且检测出 URAT1 具有在近曲小管内可重吸收 50%左右尿酸量的功能，因此 URAT1 也被认为是调节尿酸盐水平的主要机制。URAT1 由 SLC22A12 基因编码，是有机阴离子转运体(OAT/SLC22)家族成员之一，可通过其-COOH 末端 PDZ 基序与多价 PDZ 结构域蛋白 PDZK1 相互作用以调节其尿酸盐转运活动。在 URAT1 的介导下，存在于近曲小管上皮细胞的阴离子能够与尿酸盐发生交换，这一过程可通过管腔两侧的电化学浓度梯度差实现。并且 URAT1 因其对尿酸亲和力较低、高容量的特性，对于调节人体血尿酸浓度具有重要作用[13,14]。URAT1 也已被认为是高尿酸血症产生的关键靶点，尿酸吸收在很大程度上受氨基酸变化的影响[15]。有研究发现，SLC22A12 基因中 rs121907896 与 rs121907892 的突变可减少尿酸的重吸收以达到降低机体血尿酸浓度的目的，最终减少高尿酸血症产生所带来的风险[16]。临床上利尿剂如丙磺舒、苯溴马隆、氯沙坦等可以通过作用于 URAT1，进而降低尿酸的重吸收程度以实现促进尿酸排泄的目的[17,18]。

1.1.2　GLUT9

有研究表明，在近端小管的尿酸重吸收过程中 GLUT9 发挥着不可忽视的作用，甚至可能比 URAT1 的作用更为明显[19]。GLUT9 也称为 URATv1，受 SLC2A9 基因调控，因本身具有电位依赖的特性可以在单端口中运输尿酸，并且这一过程与钠离子、氯离子等无关[20]。GLUT9 具有两种不同 N 端的变体，分别为 GLUT9S(短异构体)和 GLUT9L(长异构体)，两者之间的区别仅在与 N 端结构域的前 29 个残基，它们独特的 N 端负责差异定位，GLUT9S 定位于肾近曲小管细胞的顶端，而 GLUT9L 位于该细胞的基底外侧膜。GLUT9L 主要发挥尿酸排泄的作用，GLUT9S 则具有更强的尿酸转运能力，能够重新吸收小管腔中的尿酸[21]。GLUT9 的基因突变可引起血清尿酸盐水平的下降，进而导致 2 型肾性低尿酸血症的出现[22]。研究表明由于 SLC2A9 基因上 36kb 缺损引起 231 个氨基酸被截断影响 GLUT9 功能的正常发挥，临床上会出现高尿酸血症、自发性高血压、血脂升高等症状[23]。

1.1.3 OAT4/10

OAT4 和 OAT10 均位于肾近端小管细胞的顶膜，可以实现尿酸盐与 OH^-离子的交换

[24,25]。OAT4 由 SLC22A11 基因编码，其负责介导尿酸盐/二羟酸盐的交换。据报道，OAT4 变异的高尿酸血症患者表现出肾脏排泄效率的低下，突出表现了 OAT4 在肾脏尿酸盐稳态调节中的作用[26]不过相比于 URAT1，其对尿酸盐的亲和力较低[24]。OAT10 则由 SLC22A13 调控，在人的肾脏中并不以蛋白质的水平表达，而是在 mRNA 的水平表达，其作为尿酸盐/单羟酸盐转运蛋白的功能仅在体外得到过证实，当前并无研究表明 OAT10 与高尿酸血症之前存在联系。类似于 OAT4，OAT10 也是一种低亲和力的尿酸盐转运体[27]。

1.2　肾脏中尿酸分泌转运蛋白

1.2.1　ABCG2

ABCG2，也称之为 BCRP，是一种低亲和力、高容量的尿酸盐转运蛋白[28]，已证明能够运输多种结构底物，最初在胎盘组织中被发现参与乳腺癌患者的耐药，因此别称为乳腺癌耐药蛋白(BCRP)[29]。ABCG2 存在于肾脏和肠道中，其在肾脏中的表达相对较弱[30]。GWAS 认为 ABCG2 在血尿酸的稳态中发挥着关键作用，受位于染色体 4q21-q22 痛风易感位点(MIM 138900）上的基因调控，在肝、肾和肠中均有表达，具有介导肾内以及肾外（肠）的尿酸排泄的生理功能，在一些特殊情况中，若 ABCG2 功能异常会发生肾尿酸分泌的缺乏，最终出现肾排泄不足型高尿酸血症[31,32]。Komori H 等[34]在体外细胞实验中表明，在高尿酸环境下发生的氧化应激反应会使蛋白激酶 B(Akt)的磷酸化受到抑制，能够下调 ABCG2 的表达，这在造成细胞损伤的同时也说明了 HUA 病情进展至痛风的原因。研究显示，ABCG2 轻至重度功能障碍患者可占据早期痛风发作患者的 88.2%，而严重 ABCG2 功能障碍患者则是能够明显提高痛风早期发作的风险[33]。ABCG2 中有两种变异通常与高尿酸血症相关：Q126X 和 Q141K。Q126X 变体的大部分蛋白质的丢失，它是无尿酸盐转运功能的，而 Q141K 变体虽然还具有转运能力，但与野生型转运蛋白相比只有 50% 的活性[34]。大量具有欧洲血统的个体携带 Q141K 突变，携带频率为 11% [35]。相比 Q141K 变体，Q126X 则变体不太普遍，尽管如此，这种变异也与高尿酸血症和痛风的风险增加息息相关。

1.2.2　OAT1/3

有机阴离子转运体(OATs)由 SLC22A 基因编码，免疫定位表明 OATs 在人体中广泛存在，可在肾脏、肝脏、小肠等多种组织中表达[36]。其中 OAT1、OAT3、OAT4 和 OAT10 与尿酸的转运有关联,而 OAT1 与 OAT3 为主要负责尿酸分泌的蛋白[37]，且均在肾近端小管细胞的基底外侧膜中高度表达。OAT1 在 1996 年首次被验证为新型肾脏转运蛋白(NKT)[38]，被位于染色体上 11q12.3 的 SLC22A6 基因所调控，并由 12 个跨膜结构域组成。OAT1 具有维持尿酸稳态的作用，当 OAT1 表达减少或出现功能障碍时，会明显增加高尿酸血症、痛风的患病风险，甚至病情会进展至痛风性肾病[39]。而 OAT1 处于高表达时能够提高尿液中尿酸浓度，从而降低体内血尿酸的水平，认为 OAT1 能够发挥促进人体内尿酸盐排泄的作用[40]。SLC22A8 基因编码的 OAT3 在肝、肾、脑组织中均有表达，尤其是在肾近曲小管基底膜外侧高度表达[41]，其与 OAT1 的基于序列具有高度相似性[42]。不过与 OAT1 不同的是，OAT3 在远端小管中也有一定表达并发挥着作用[43]。Wu W 等在实验中发现敲除 OAT3 小鼠体内血清尿酸浓度是对照组小鼠的 1.4 倍，证明了 OAT3 具有尿酸转运相关方面的能力[44]。有研究表明[45]，OAT1 与 OAT3 蛋白通过有机离子与双羧酸的交换以此参与了肾中尿酸的转运，特别在尿酸的分泌排泄方面表现突出。故以 OAT1/OAT3 作为靶点研发药物可增加尿液中尿酸的排泄量，降低血尿酸浓度，为新药的开发提供数据支撑[46]。

1.2.3　MRP4

作为 ATP 结合盒转运蛋白家族成员之一的多药耐药蛋白(MRP4)，位于染色体 13q32 上，受 ABCC4 基因调控，是一个重要的药物转运蛋白，可转运机体内源性代谢物质[47,48]。MRP4 也是一种具有多个变构底物结合位点亲脂性阴离子外排泵，依赖正向协同机制发挥 ATP 依赖性尿酸盐转运的功能，作用在肾近端小管细胞的顶膜，可将尿酸从上皮细胞转运到小管腔内以排出体外；在来自波利尼西亚人和新西兰毛利人的样本研究表明，MRP4 单核苷酸多态性 rs4148500 的突变与高尿酸血症和痛风发生关系密切，可减少男性尿酸的排泄[49]。这种罕见的等位基因编码 P1036L 的突变，在非洲爪蟾卵母细胞中表达时，尿酸盐转运减少了 30%[50]。此外，在一项动物实验中有趣的发现，鸡在肾脏和肠道的尿酸排泄能力与 BCRP 和 MRP4 的表达呈正相关，然而在应用磺胺类药物导致肾功受损时，回肠中 MRP4 和 BCRP 的水平均明显升高,肾中 MRP4 和 BCRP 水平轻度升高，认为 MRP4 和 BCRP 不仅是肾尿酸排泄的主要调节剂，还可发挥更大肾外尿酸排泄的作用[51]。因此 MRP4 为维持尿酸平衡的

药物开发提供一个潜在靶点，但需展开更多的动物、临床研究进行评估。

1.2.4 NPT1/4

NPTs 是 SLC17 蛋白家族，起初以磷酸盐载体为特征来介导有机阴离子的转运，GWAS 分析鉴定出肾脏中与血清尿酸浓度相关的两个 SLC17 家族成员，分别是分别命名为 NPT1 (SLC17A1)和 NPT4 (SLC17A3)。NPT1 作为首个被发现的溶质载体家族蛋白 17 成员，由位于染色体 6p22.2 的 SLC17A1 基因所编码。NPT1 蛋白主要在肾近端小管顶端膜处表达，能够对尿酸盐进行电压敏感运输[52]。GWAS 表明 SLC17A1/NPT1 的 SNP 与血清尿酸水平关系密切。在针对日本高尿酸血症和痛风患者的一项研究中可知，与野生型 NPT1 相比，NPT1 的 1269T 突变体尿酸转运能力更强，NPT1 作为肾脏排泄尿酸的重要蛋白，其中 1269T 突变体能够明显减少痛风发生的风险[47]。另有研究发现 NPT1 的一个突变(rs3799352)能够发挥抗痛风的作用，能够降低痛风的风险(OR 值均＜1)[53]。NPT4 则由位于染色体上 6p21.3 的 SLC17A3 基因编码，在肝脏、肾脏、脑组织均有表达。与 NPT1 免疫学定位相似的是，NPT4 在肾近端小管上皮细胞顶膜处呈现高表达状态，两者共同参与上皮细胞分泌尿酸盐至小管腔，以降低血尿酸的浓度[54]。除此，NPT4 作为一种电压驱动的尿酸流出转运体，当细胞外钾离子水平增加时，NPT4 的转运能力也相应提高，但这一过程会被袢利尿剂以剂量依赖的形式所抑制，进而出现高尿酸血症[55,56]。由此认为在临床中患者服用袢利尿剂引发的继发性痛风可能与 NPT4 蛋白受到抑制有关。因此，患者在使用利尿剂治疗高尿酸血症或原发性痛风时需权衡利弊，慎重选择药物。

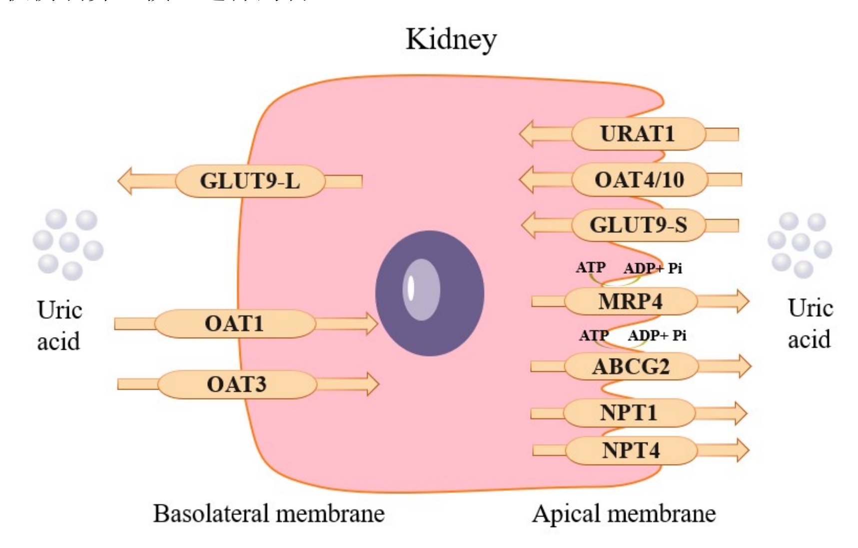


图 1.肾脏中的尿酸盐转运蛋白。尿酸盐转运蛋白主要分布于的顶膜或者基底外侧膜中，在细胞的顶膜中，负责尿酸盐重吸收的转运蛋白有 URAT1、OAT10、OAT4 以及 GLUT9-S；负责尿酸盐分泌的转运蛋白有 MPR4、ABCG2、NPT1 以及 NPT4，其中 MPR4 和 ABCG2 在转运尿酸盐的过程中会消耗 ATP；在细胞的底膜中，主要分布是尿酸盐分泌转运蛋白如 GLUT9-L、OAT1 以及 OAT3。图中箭头的方向代表了尿酸盐的运动方向。

表 1.肾脏中尿酸转运蛋白分类、分布及功能

尿酸转运蛋白分类	编码基因	主要分布及功能
URAT1	SLC22A12	近端小管的上皮细胞管腔膜侧介导尿酸重吸收
GLUT9	SLC2A9	近端小管上皮细胞基底侧膜介导尿酸重吸收
OAT4	SLC22A11	近端小管上皮细胞的顶膜中介导尿酸的重吸收，调节尿酸与 OH^- 的交换
OAT10	SLC22A13	近端小管上皮细胞的顶膜调节交换乳酸盐等达到尿酸的重吸收
BCRP/ABCG2	ABCG2	近端小管上皮细胞和肠上皮细胞顶膜，参与肾脏和小肠的尿酸排泄
OAT1	SLC22A6	近端小管上皮细胞基底侧膜介导尿酸分泌入管

		腔，负责尿酸的排泄
OAT3	SLC22A8	近端小管上皮细胞基底侧膜介导尿酸分泌入管腔，负责尿酸的排泄
MRP4	ABCC4	近端小管细胞的顶膜介导尿酸分泌入管腔，负责尿酸的排泄
NPT1	SLC17A1	肾近端小管细胞的顶端膜和管腔侧膜介导尿酸盐排泄
NPT4	SLC17A3	肾近端小管细胞的顶端膜和管腔侧膜介导尿酸盐排泄

2 存在肠道中的尿酸转运蛋白

有数据表明，普通人每天大概有 65%的尿酸盐通过肾脏排出，剩下的则主要通过肠道排泄。肠道是人体所有摄入化合物的主要吸收部位，人体摄入的大量富含嘌呤的食物在肠道中被黄嘌呤氧化酶代谢成尿酸盐，因此肠道同样是重要的尿酸盐产生部位[57]。尿酸盐在肠道中的排泄也成为了一个值得关注的点，并且有实验发现一些痛风患者的肾脏仅排出 40%左右的尿酸盐，这也可能意味着对于肾功能衰竭的患者，肾外排泄的相对作用可能会更大一些。与肾脏相似，尿酸盐转运蛋白可能参与到了肠道的尿酸盐处理[27]，此外肠道菌群也参与到了肠道尿酸盐的排泄过程中[58]，如人体肠道中的格氏乳杆菌可以直接利用食物中的嘌呤进而减少被肠道分解的嘌呤总量[59]，乳酸杆菌也具有降低肠道尿酸的作用[60]。

肠道中的尿酸盐处理过程相比于肾脏来说相对复杂一些，肠道是外源性尿酸盐生成的场所，同时肠道内的微生物群落对尿酸盐具有一定的降解能力，此外肠道内还会发生尿酸盐的重吸收和分泌过程。肠道内尿酸盐转运蛋白的研究可能给高尿酸血症的潜在治疗靶点提供数据支撑，以调节高尿酸血症及其并发症，尤其是对那些肾脏排泄不足的高尿酸血症患者。

2.1 GLUT9

除了在肾脏中的高度表达之外， GLUT9 在肠道中也有所表达，其主要分布于小鼠肠细胞的基底外侧膜中，具有转运小鼠肠道尿酸的作用，能够介导肠细胞向肠腔中分泌尿酸盐。不过由于其在肠道中的表达并不充分，因此在肠道尿酸盐的处理效果并不如 ABCG2 那么明显。有实验显示，GLUT9 特异性缺失的小鼠会导致血液中尿酸显著升高，表现出早发性高尿酸血症代谢综合征[61,62]。不过，GLUT9 在肠道中的作用机制并不清晰。目前的相关研究也并不多，这也与肠道的复杂环境有关，所以还需要进一步研究来发现其与高尿酸血症的具体机制[63]，进而为肠道作为靶器官的药物提供重要的理论依据[64]。

2.2 ABCG2

ABCG2 是肠道中最充分表达的尿酸盐转运蛋白，位于肠细胞的顶膜中，可以排出约 30%的尿酸，是肠道中负责尿酸盐排泄的主要转运蛋白，因此 ABCG2 的低活性能会导致肠道中的尿酸盐排泄减少，并显示出更高程度的高尿酸血症[65]。此外，PDZK1 在调节 ABCG2 中起到了重要的作用，PDZK1 敲低可以显著抑制 ABCG2 的表达以及转运活性，这也表明了 PDZK1 和 ABCG2 可以相互作用以提高肠道中尿酸转运的效率[66]。据报道，肾尿酸排泄严重减少的终末期肾病患者高度依赖 ABCG2 介导的肠道尿酸分泌[67]，缺失 ABCG2 的小鼠显示肠道尿盐的排泄显著降低，同时血浆尿酸水平升高[68]。Yano H 等发现 ABCG2 的表达在 5/6 肾切除小鼠回肠中明显增加，尽管尿酸盐排泄减少，但是血清尿酸水平并未升高的现实表明，肠道可能发挥了肾外替代作用[69]。GWAS 亦认为，在慢性肾脏病发生时会造成肾脏排泄尿酸的功能障碍，在一定程度上 ABCG2 介导的肠道尿酸盐转运可以弥补其代谢不足引发的后果[70]。ABCG2 功能轻至中度障碍患者占早发痛风患者的 88.2%，ABCG2 功能严重障碍会提高了早发性痛风带来的风险[71]。这些结果表明，ABCG2 功能障碍造成的肠道尿酸盐排泄减少可能是 HUA 发生的常见机制，并可能成为其治疗靶点之一。

2.3 NPT5

NPT5 由位于染色体 6p21.3-p22 区域的 SLC17A4 基因编码，属于 SLC17 (NPT)家族成员之一，其存在于小肠细胞的顶端膜中，是 SLC17 家族中唯一在小肠中表达的成员，具有运输多种有机阴离子的能力。此外 NPT5 的氨基酸序列和 NPT1 具有 48%的相似度，而 NPT1 负责肾脏尿酸盐的排出，这也意味着 NPT5 可能参与了肠道尿酸盐转运的过程[72,73]。Zheng Dong 等人在研究中发现，NPT5 确实与血清尿酸的浓度有着密切关系，并与高尿酸血症向

痛风的进展过程息息相关[47]。

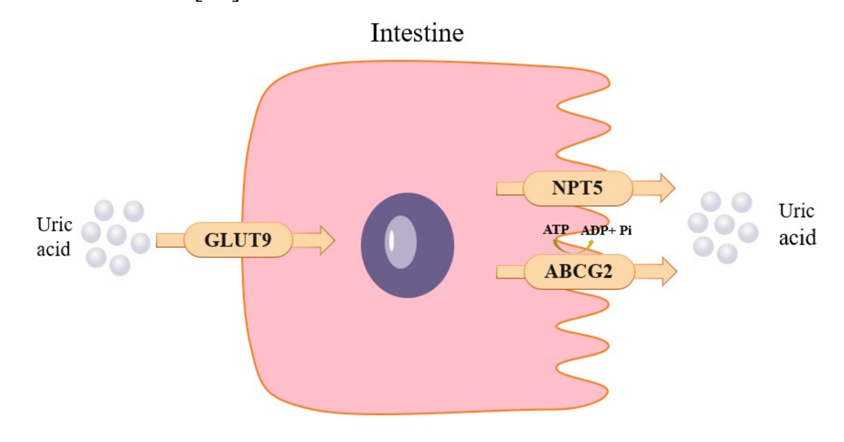


图 2. 肠道中的尿酸盐转运蛋白。尿酸盐通过基底外侧膜中的 GLUT9 进入肠细胞，然后主要通过 ABCG2 将尿酸盐从肠细胞中分泌到肠腔中，NPT5 也能对尿酸盐的分泌起到一定的作用。图中箭头代表了尿酸盐的运动方向。

表 2.肠道中尿酸转运蛋白分类、分布及功能

尿酸转运蛋白分类	编码基因	主要分布及功能
GLUT9	SLC2A9	分布于肠细胞的基底外侧膜中，介导肠细胞向肠腔中分泌尿酸盐
ABCG2	ABCG2	分布于肠上皮细胞的顶膜中，介导肠细胞向肠腔中分泌尿酸盐
NPT5	SLC17A4	分布于肠上皮细胞的顶膜中，介导肠细胞向肠腔中分泌尿酸盐

4 总结

在全球高尿酸血症患者数量持续增长的背景之下，对尿酸转运机制的研究越深刻，那么未来可提供给高尿酸血症患者的治疗方案必然会更加完备，所使用的药物也能在具有更高效率维持人体尿酸盐稳态的同时具有更小的副作用。然而当前人们对人体内的尿酸盐转运蛋白的研究还有许多不足之处，如本文中所阐述的内容，部分尿酸盐转运蛋白在肾脏和肠道中均有表达，但是这些尿酸盐转运蛋白在这两种不同的器官中的尿酸盐转运机制是否相似也不尽可知。同时不同于肾脏只对尿酸盐进行排泄而言，肠道还参与了外源性尿酸盐生成的过程，此外肠道内空间广阔，细菌的种类复杂而多样，肠道中的尿酸盐转运机制似乎比肾脏要更复杂一些。肝脏作为人体的内源性尿酸盐产生的主要场所，也是一个重要的关注点，由于目前相关研究太少因此并没有在文中单独用小章节来进行介绍，人类的肝细胞中也有几种尿酸盐的表达，如 ABCG2、GLUT9[74]等，然而其在肝脏中的作用机制依旧是未知的。有实验表明肝脏特异性敲除 GLUT9 的小鼠 (LG9KO)的 SU 要高于全身 GLUT9 敲除的小鼠 (G9KO)，这可能意味着 GLUT9 可能是小鼠肝脏吸收尿酸盐所必须的[75]。ABCG2 主要分布于肝脏的胆小管膜上，可能参与了肝脏将尿酸盐分泌至胆汁的过程，因此有人将 PO 诱导的高尿酸血症小鼠进行尿酸分泌的测量，发现胆汁中仅有 0.68% 的碳十四特殊标记的尿酸，相比于尿液的 42.58%和肠腔中的 8.9%来说，数值上差异巨大，这也可能以为着肝脏对尿酸盐的排泄比较少[76]，也为肝脏的尿酸盐转运机制蒙上了一层纱。因此可以说，尿酸盐转运蛋白机制的研究对于人类来说还有诸多挑战，只有不断的去探索和研究，更深层次的去揭露尿酸盐转运的确切机制，才能为高尿酸血症和痛风患者的治疗提供更有效而广泛的治疗方案。

参考文献

[1] Feng S, Wu S, Xie F, et al. Natural compounds lower uric acid levels and hyperuricemia: Molecular mechanisms and prospective[J]. Trends in Food Science and Technology, 2022, 123: 87-102.
[2] Petreski T, Ekart R, Hojs R, et al. Hyperuricemia, the heart, and the kidneys - to treat or not to

treat? Ren Fail. 2020 Nov;42(1):978-986.
[3] Tátrai P, Erdő F, Dörnyei G, et al. Modulation of urate transport by drugs[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(6): 899.
[4] Chen-Xu M, Yokose C, Rai S K, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the United States and decadal trends: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016 [J]. Arthritis & rheumatology, 2019, 71(6): 991-999.
[5] Soltani Z, Rasheed K, Kapusta DR,et al. Potential role of uric acid in metabolic syndrome, hypertension, kidney injury, and cardiovascular diseases: is it time for reappraisal? Curr Hypertens Rep. 2013 Jun;15(3):175-81.
[6] Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. 2012 Apr 3;3:764.
[7] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG,et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. Diabetes. 2013 Oct;62(10):3307-15.
[8] Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. Lancet. 2011 Jan 8;377(9760):165-77.
[9] Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, et al. Febuxostat (TMX-67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2004 Oct;23(8-9):1111-6.
[10]Ruiz A, Gautschi I, Schild L, et al. Human mutations in SLC2A9 (Glut9) affect transport capacity for urate[J]. Frontiers in physiology, 2018, 9: 476.
[11]Mandal A K, Mercado A, Foster A, et al. Uricosuric targets of tranilast[J]. Pharmacology Research & Perspectives, 2017, 5(2): e00291.
[12]Enomoto, Atsushi, Hiroaki Kimura, Arthit Chairoungdua, Yasuhiro Shigeta, Promsuk Jutabha, Seok Ho Cha, Makoto Hosoyamada et al. "Molecular identification of a renal urate–anion exchanger that regulates blood urate levels." Nature 417, no. 6887 (2002): 447-452.
[13]Tan PK, Liu S, Gunic E, et al. Discovery and characterization of verinurad, a potent and specific inhibitor of URAT1 for the treatment of hyperuricemia and gout. Sci Rep. 2017 Apr 6;7(1):665.
[14]Misawa K, Hasegawa T, Mishima E,et al. Contribution of Rare Variants of the SLC22A12 Gene to the Missing Heritability of Serum Urate Levels. Genetics. 2020 Apr;214(4):1079-1090.
[15]Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, et al. The effects of URAT1/SLC22A12 nonfunctional variants, R90H and W258X, on serum uric acid levels and gout/hyperuricemia progression. Sci Rep. 2016 Jan 29;6:20148.
[16]Shin HJ, Takeda M, Enomoto A, et al. Interactions of urate transporter URAT1 in human kidney with uricosuric drugs. Nephrology (Carlton). 2011 Feb;16(2):156-62.
[17]Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1. Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Jan 1;316(1):F173-F185.
[18]Xu L, Lu L L, Gao J D. Traditional Chinese Herbal Medicine Plays a Role in the Liver, Kidney, and Intestine to Ameliorate Hyperuricemia according to Experimental Studies[J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: Ecam, 2021, 2021: 4618352-4618352.
[19]Clémençon B, Lüscher BP, Fine M, et al. Expression, purification, and structural insights for the human uric acid transporter, GLUT9, using the Xenopus laevis oocytes system. PLoS One. 2014 Oct 6;9(10):e108852.
[20]Dinour D, Gray NK, Campbell S, et al Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. J Am Soc Nephrol. 2010 Jan;21(1):64-72.
[21]DeBosch BJ, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9. Nat Commun. 2014 Aug 7;5:4642.
[22]Xu X, Li C, Zhou P, et al. Uric acid transporters hiding in the intestine. Pharm Biol. 2016 Dec;54(12):3151-3155.
[23]Chung S, Kim G H. Urate Transporters in the Kidney: What Clinicians Need to Know[J]. Electrolytes & Blood Pressure: E & BP, 2021, 19(1): 1.
[24]Hagos Y, Stein D, Ugele B, et al. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2007, 18(2): 430-439.
[25]Bahn A, Hagos Y, Reuter S, et al. Identification of a new urate and high affinity nicotinate

transporter, hOAT10 (SLC22A13)[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(24): 16332-16341.
[26]Sakiyama M, Matsuo H, Shimizu S, et al. A common variant of organic anion transporter 4 (OAT4/SLC22A11) gene is associated with renal underexcretion type gout[J]. Drug metabolism and pharmacokinetics, 2013: DMPK-13-NT-070..
[27]Hyndman D, Liu S, Miner J N. Urate handling in the human body[J]. Current rheumatology reports, 2016, 18(6): 1-9.
[28]Matsuo H, Takada T, Ichida K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population[J]. Science translational medicine, 2009, 1(5): 5ra11-5ra11.
[29]Toyoda Y, Mančíková A, Krylov V, et al. Functional Characterization of Clinically-Relevant Rare Variants in ABCG2 Identified in a Gout and Hyperuricemia Cohort. Cells. 2019 Apr 18;8(4):363.
[30]Fujita K, Yamada H, Iijima M, et al. Electrochemical analysis of uric acid excretion to the intestinal lumen: Effect of serum uric acid-lowering drugs and 5/6 nephrectomy on intestinal uric acid levels. PLoS One. 2019 Dec 31;14(12):e0226918.
[31]Komori H, Yamada K, Tamai I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells. Biochim Biophys Acta Biomembr. 2018 May;1860(5):973-980.
[32]Uhlén M, Fagerberg L, Hallström B M, et al. Tissue-based map of the human proteome[J]. Science, 2015, 347(6220): 1260419.
[33]Matsuo H, Tsunoda T, Ooyama K, et al. Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2. Sci Rep. 2016 Aug 30;6:31003.
[34]Woodward O M, Köttgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(25): 10338-10342.
[35]Ishikawa T, Aw W, Kaneko K. Metabolic interactions of purine derivatives with human ABC transporter ABCG2: genetic testing to assess gout risk[J]. Pharmaceuticals, 2013, 6(11): 1347-1360.
[36]Liu HC, Jamshidi N, Chen Y, et al. An Organic Anion Transporter 1 (OAT1)-centered Metabolic Network. J Biol Chem. 2016 Sep 9;291(37):19474-86.
[37]王传旭,周嘉宝,吴志远,吴燕升,郭亚芳,高建东.基于 IL-1β 探讨矢志方对高尿酸血症小鼠肾组织 OAT1/3 表达的影响[J/OL].中国中医药信息杂志:1-6.
[38]Nigam S K, Bush K T, Martovetsky G, et al. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective[J]. Physiological reviews, 2015, 95(1): 83-123.
[39]Yong T, Chen S, Xie Y, et al. Hypouricemic Effects of Armillaria mellea on Hyperuricemic Mice Regulated through OAT1 and CNT2. Am J Chin Med. 2018;46(3):585-599.
[40]Fan Y, Liang Z, Zhang J, et al. Oral Proteasomal Inhibitors Ixazomib, Oprozomib, and Delanzomib Upregulate the Function of Organic Anion Transporter 3 (OAT3): Implications in OAT3-Mediated Drug-Drug Interactions. Pharmaceutics. 2021 Feb 28;13(3):314.
[41]Dragojević J, Mihaljević I, Popović M, et al. Zebrafish (Danio rerio) Oat1 and Oat3 transporters and their interaction with physiological compounds. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol. 2019 Oct;236:110309.
[42]Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key Role for the Organic Anion Transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo Handling of Uremic Toxins and Solutes. Sci Rep. 2017 Jul 10;7(1):4939.
[43]Truong D M, Kaler G, Khandelwal A, et al. Multi-level analysis of organic anion transporters 1, 3, and 6 reveals major differences in structural determinants of antiviral discrimination[J]. Journal of Biological Chemistry, 2008, 283(13): 8654-8663.
[44]Otani N, Ouchi M, Hayashi K, et al. Roles of organic anion transporters (OATs) in renal proximal tubules and their localization. Anat Sci Int. 2017 Mar;92(2):200-206.
[45]Sun HL, Wu YW, Bian HG, et al. Function of Uric Acid Transporters and Their Inhibitors in Hyperuricaemia. Front Pharmacol. 2021 Jul 14;12:667753.
[46]van Aubel RAMH, Smeets PHE, Peters JGP, er al. The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP. J Am Soc Nephrol. 2002 Mar;13(3):595-603.
[47]Dong Z, Zhou J, Jiang S,et al. Effects of multiple genetic loci on the pathogenesis from serum urate to gout. Sci Rep. 2017 Mar 2;7:43614.

[48]Slot AJ, Molinski SV, Cole SP. Mammalian multidrug-resistance proteins (MRPs). Essays Biochem. 2011 Sep 7;50(1):179-207.
[49]Ding X, Li M, Peng C, et al. Uric acid transporters BCRP and MRP4 involved in chickens uric acid excretion. BMC Vet Res. 2019 May 30;15(1):180.
[50]Tanner C, Boocock J, Stahl E A, et al. Population-specific resequencing associates the ATP-binding cassette subfamily C member 4 gene with gout in New Zealand Māori and Pacific men[J]. Arthritis & Rheumatology, 2017, 69(7): 1461-1469.
[51]Chiba T, Matsuo H, Kawamura Y, et al. NPT1/SLC17A1 is a renal urate exporter in humans and its common gain-of-function variant decreases the risk of renal underexcretion gout. Arthritis Rheumatol. 2015 Jan;67(1):281-7.
[52]Wright A F, Rudan I, Hastie N D, et al. A 'complexity'of urate transporters[J]. Kidney international, 2010, 78(5): 446-452.
[53]Jutabha P, Anzai N, Wempe MF, et al. Apical voltage-driven urate efflux transporter NPT4 in renal proximal tubule. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011 Dec;30(12):1302-11.
[54]Sun HL, Wu YW, Bian HG, et al. Function of Uric Acid Transporters and Their Inhibitors in Hyperuricaemia. Front Pharmacol. 2021 Jul 14;12:667753.
[55]Jutabha P, Anzai N, Kitamura K, et al. Human sodium phosphate transporter 4 (hNPT4/SLC17A3) as a common renal secretory pathway for drugs and urate. J Biol Chem. 2010 Nov 5;285(45):35123-32.
[56]Li Q, Huang Z, Liu D, et al. Effect of berberine on hyperuricemia and kidney injury: A network pharmacology analysis and experimental validation in a mouse model[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 3241.
[57]Ristic B, Sikder M O F, Bhutia Y D, et al. Pharmacologic inducers of the uric acid exporter ABCG2 as potential drugs for treatment of gouty arthritis[J]. Asian journal of pharmaceutical sciences, 2020, 15(2): 173-180.
[58]Yun Y, Yin H, Gao Z, et al. Intestinal tract is an important organ for lowering serum uric acid in rats[J]. PloS one, 2017, 12(12): e0190194.
[59]Yamada N, Iwamoto C, Kano H, et al. Evaluation of purine utilization by Lactobacillus gasseri strains with potential to decrease the absorption of food-derived purines in the human intestine[J]. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2016, 35(10-12): 670-676.
[60]Wu J, Wei Z, Cheng P, et al. Rhein modulates host purine metabolism in intestine through gut microbiota and ameliorates experimental colitis[J]. Theranostics, 2020, 10(23): 10665.
[61]DeBosch B J, Kluth O, Fujiwara H, et al. Early-onset metabolic syndrome in mice lacking the intestinal uric acid transporter SLC2A9[J]. Nature communications, 2014, 5(1): 1-7.
[62]Li Q, Lin H, Niu Y, et al. Mangiferin promotes intestinal elimination of uric acid by modulating intestinal transporters[J]. European Journal of Pharmacology, 2020, 888: 173490.
[63]Kuhns V L H, Woodward O M. Urate transport in health and disease[J]. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2021, 35(4): 101717.
[64]李秋睿,李玲,林华.肠道尿酸排泄及相关转运体的研究进展[J].国际药学研究杂志,2019,46(04):261-265.
[65]Sarkadi B, Özvegy-Laczka C, Német K, et al. ABCG2–a transporter for all seasons[J]. FEBS letters, 2004, 567(1): 116-120.
[66]Chen M, Lu X, Lu C, et al. Soluble uric acid increases PDZK1 and ABCG2 expression in human intestinal cell lines via the TLR4-NLRP3 inflammasome and PI3K/Akt signaling pathway[J]. Arthritis research & therapy, 2018, 20(1): 1-12.
[67]Matsuo H, Tsunoda T, Ooyama K, et al. Hyperuricemia in acute gastroenteritis is caused by decreased urate excretion via ABCG2[J]. Scientific reports, 2016, 6(1): 1-6.
[68]Ichida K, Matsuo H, Takada T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia[J]. Nature communications, 2012, 3(1): 1-7.
[69]Bhatnagar V, Richard EL, Wu W, et al. Analysis of ABCG2 and other urate transporters in uric acid homeostasis in chronic kidney disease: potential role of remote sensing and signaling. Clin Kidney J. 2016 Jun;9(3):444-53
[70]Nigam SK. The SLC22 Transporter Family: A Paradigm for the Impact of Drug Transporters on Metabolic Pathways, Signaling, and Disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2018 Jan 6;58:663-687.
[71]Matsuo H, Ichida K, Takada T, et al. "Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout." Scientific Reports 3 (2013): 2014-2014.

[72]Shibui A, Tsunoda T, Seki N, et al. Isolation and chromosomal mapping of a novel human gene showing homology to Na+/PO4 cotransporter[J]. Journal of human genetics, 1999, 44(3): 190-192..
[73]Togawa, Natsuko, et al. "A Na+-phosphate cotransporter homologue (SLC17A4 protein) is an intestinal organic anion exporter." American Journal of Physiology-Cell Physiology 302.11 (2012): C1652-C1660.
[74]Hilgendorf C, Ahlin G, Seithel A, et al. Expression of thirty-six drug transporter genes in human intestine, liver, kidney, and organotypic cell lines[J]. Drug Metabolism and Disposition, 2007, 35(8): 1333-1340.
[75]Preitner F, Bonny O, Laverrière A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2009, 106(36): 15501-15506.
[76]Hosomi A, Nakanishi T, Fujita T, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2[J]. PloS one, 2012, 7(2): e30456.